

# Soluble mediators of Immunity

במערכת החיסון – דרוש תאום הדוק בין המרכיבים השונים.

תזמון ומהירות תגובה.

תאום מחייב העברת מידע בין מרכיבי המערכת

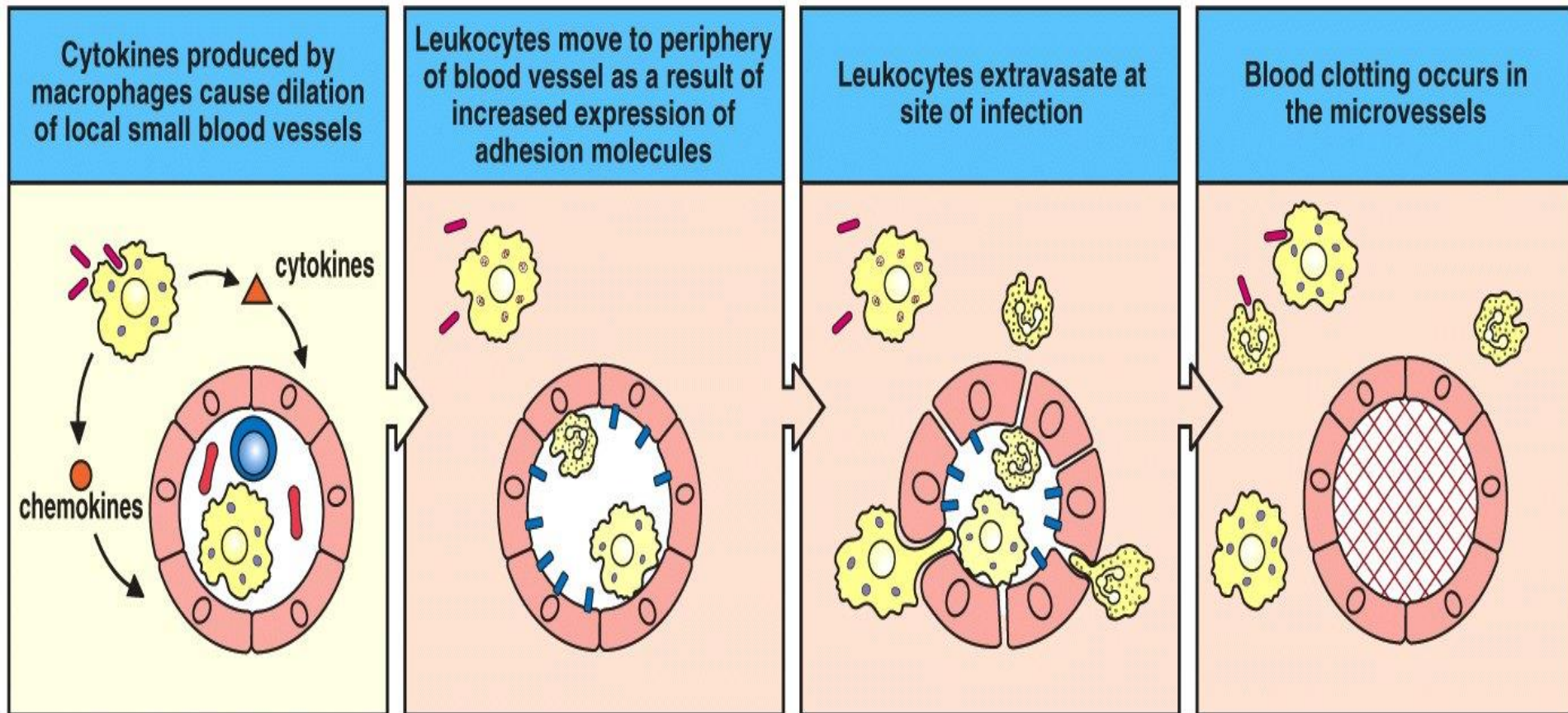


Figure 2-8 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

**ציטוקינים – חלבונים קטנים המשוחררים ממגוון תאים בגוף, ומשרים תגובה דרך קישור לרצפטורים מתאימים.**

**פועלים באופן:**

**א. אוטוקריני –**

**ב. פאראקריני -**

**ג. אנדוקריני –**

**פועלים בריכוזים נמוכים מאוד: -picomolar ( $10^{-12}$ )  
-femtomolar ( $10^{-15}$ )**

**אלו חלבונים או גליקופרוטאינים המעורבים בהעברת סיגנלים בין תאים במהלך התגובה האימונית.**

## Nomenclature of cytokines

name	abbreviation	examples
interleukins	IL	IL-1, IL-2 etc
interferons	IFN	IFN $\alpha$ , IFN $\beta$ , IFN $\gamma$
tumour necrosis factors	TNF	TNF $\alpha$ , TNF $\beta$
growth factors	GF	NGF, EGF
colony stimulating factors	CSF	M-CSF, G-CSF, GM-CSF
chemokines	–	RANTES, MCP-1, MIP-1 $\alpha$

**Fig. 7.2** The nomenclature of cytokines partly reflects their first-described function and also the order of their discovery. There is no single unified nomenclature, and individual cytokines may belong to two groups, e.g. the chemokine interleukin-8 (IL-8).

A basic model for cytokine action

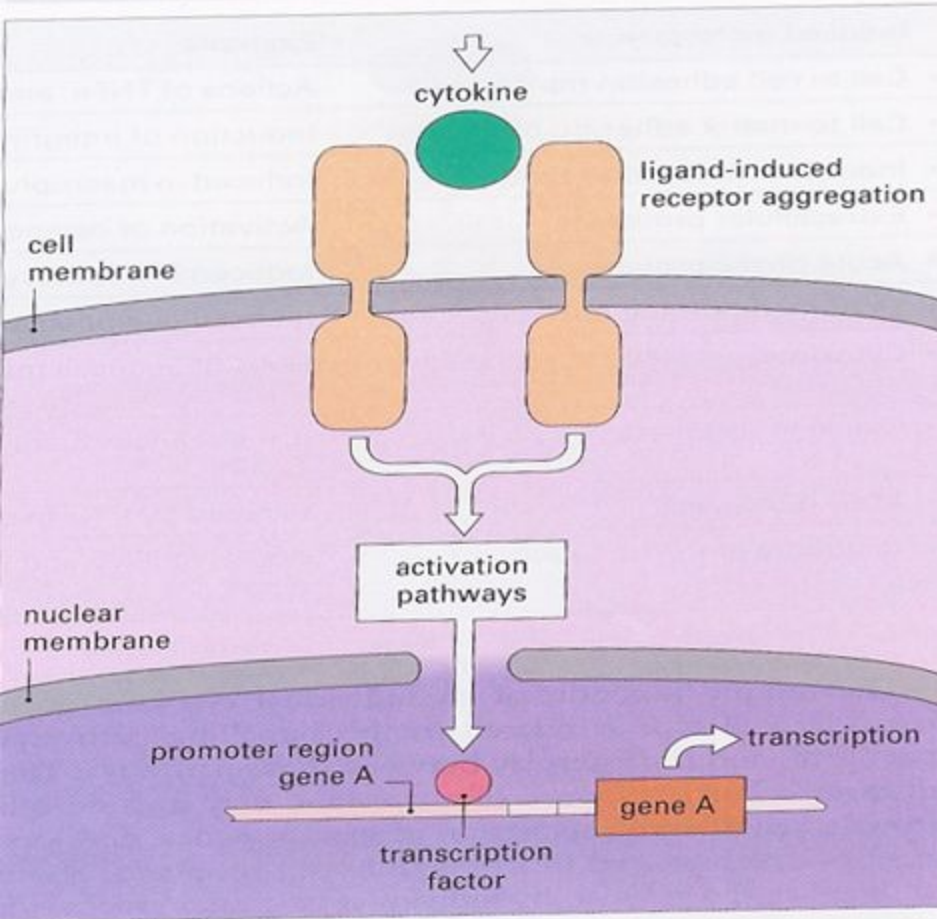


Fig. 7.8 A simple model for cytokine activation of a cell is shown. Cytokine binds to its receptor on the cells and induces dimerization or polymerization of receptor polypeptides at the cell surface. This causes activation of intracellular signalling pathways (e.g. kinase cascades), resulting in the production of active transcription factors which migrate to the nucleus and bind to the promoter or enhancer regions of genes induced by that cytokine.

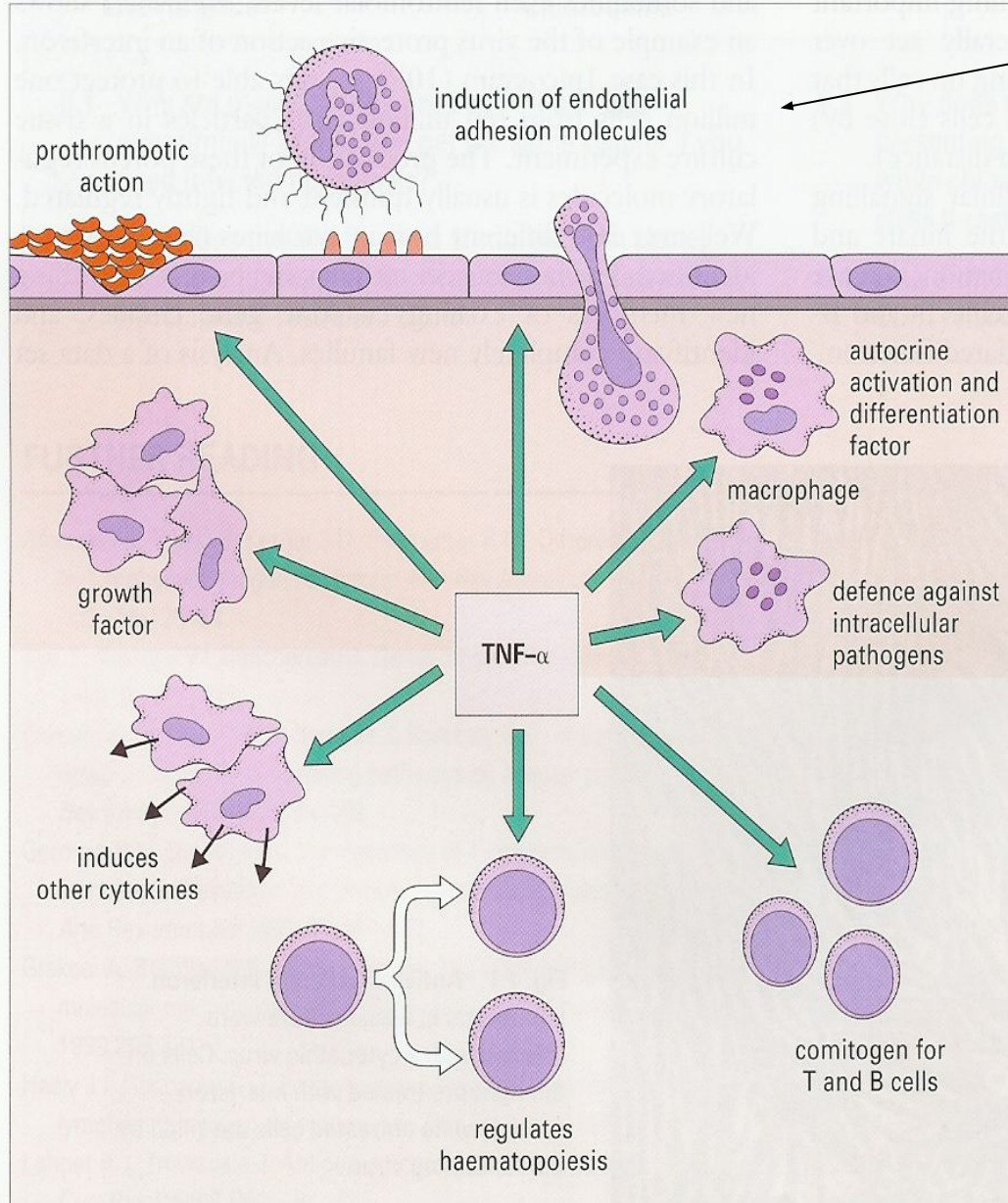
לכל ציטוקין הרבה תאי מטרה  
כל תאי המטרה בעלי קולטן  
מתאים יגיבו לציטוקין  
INF-R כל התאים המגורענים  
בגוף.

בכל תא תופעל פונקציה שונה  
מעט

היתרון ?

יכולת לתווך מספר  
פעילויות בו זמנית

TNF  $\alpha$  a cytokine with many functions



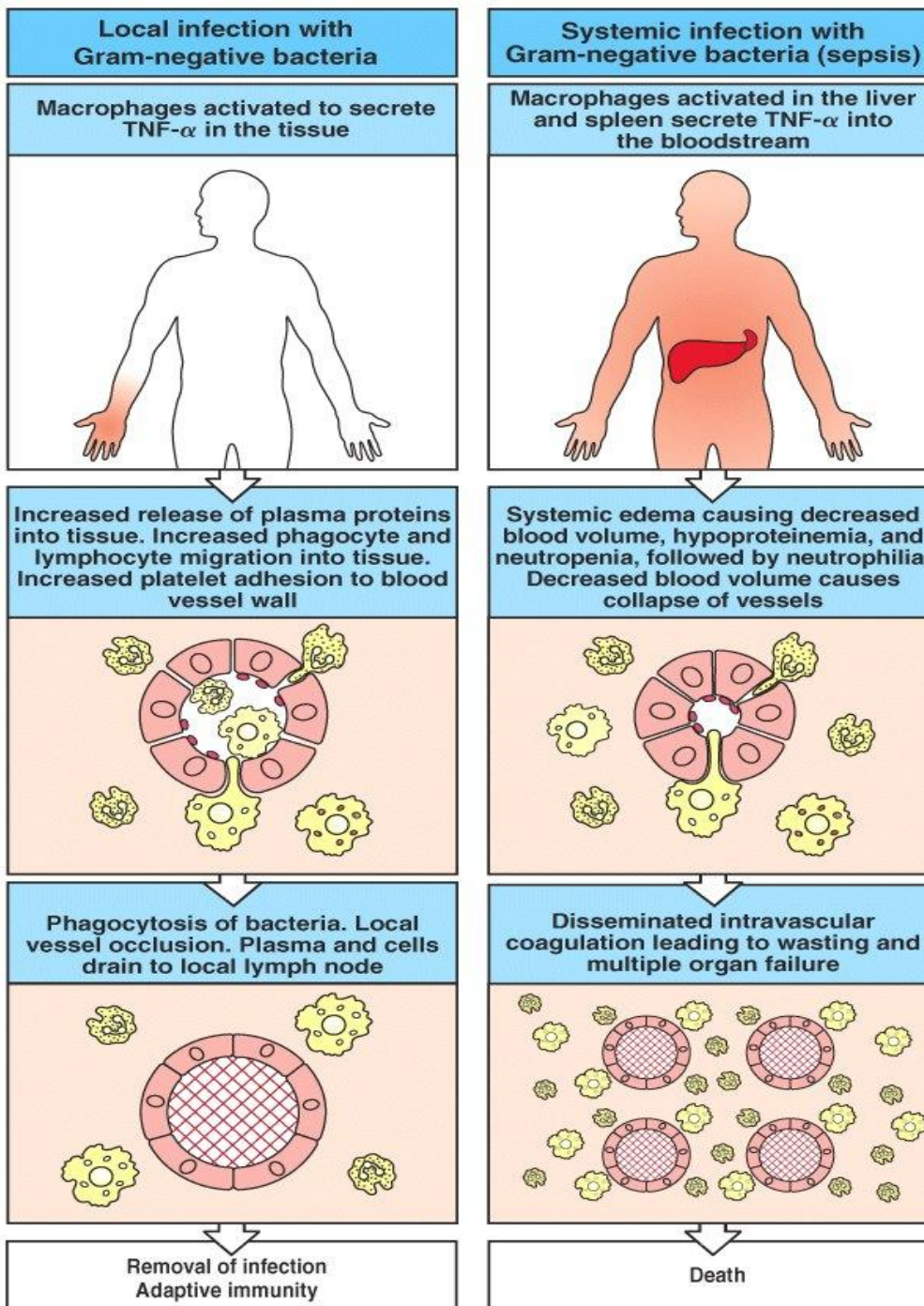
**TNF-  $\alpha$**

מעורר אינפלמציה

כולל הרחבת כלי דם,  
הגברת הפרמאביליות,  
העלאת ביטוי מולקולות  
אדהזיה, והפעלת קרישה  
מקומית.

וכך מעורר הגעת  
ניוטרופילים מקרופאגים  
ותאים נוספים לאזור  
הדלקת.

Fig. 7.3 TNF $\alpha$  has several functions in inflammation. It is prothrombotic and promotes leucocyte adhesion and migration (top). It has an important role in the regulation of macrophage activation and immune responses in tissues (centre) and also modulates haematopoiesis and lymphocyte development (bottom).



**Figure 2-45 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)**

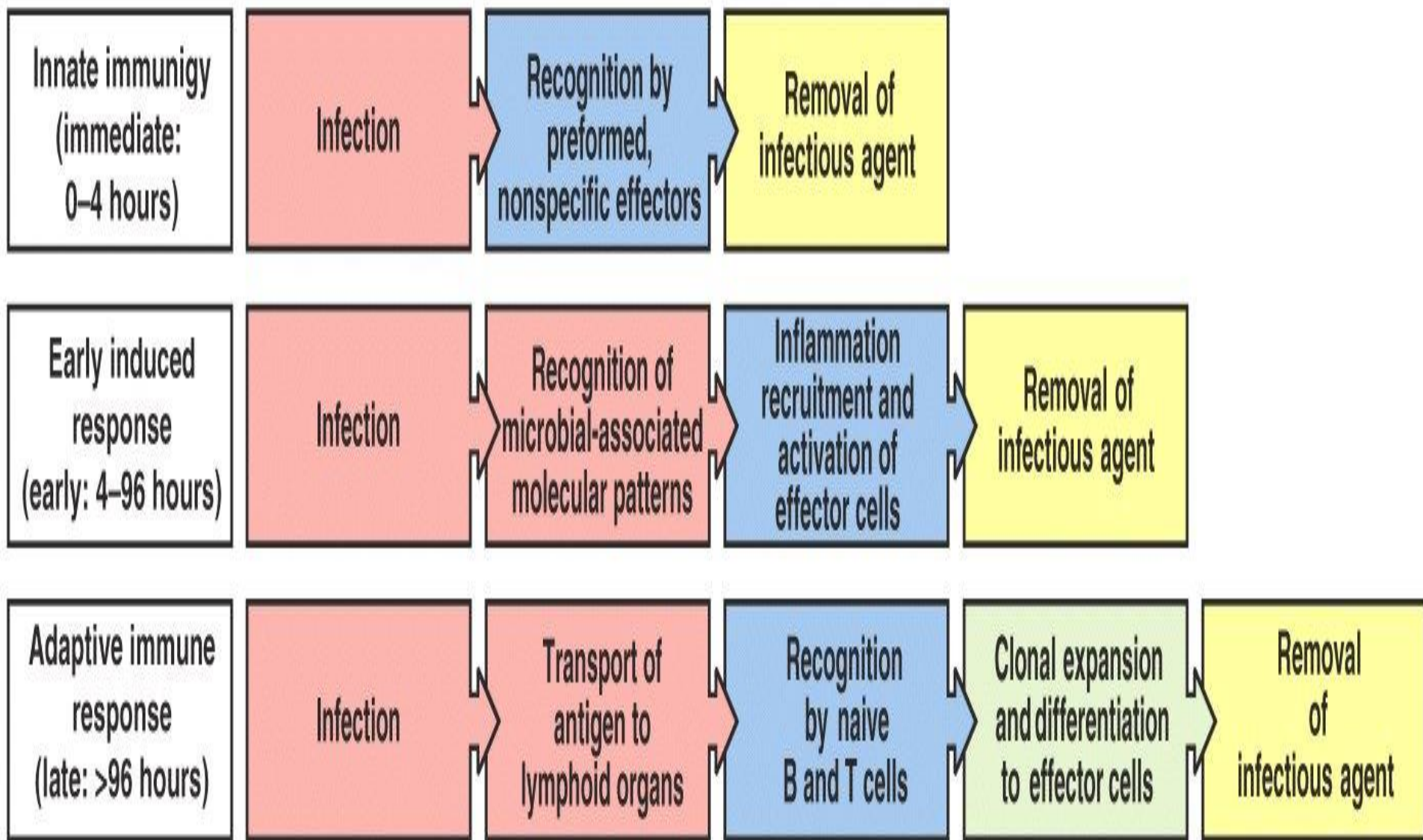


Figure 2-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

# שיפעול התגובה האקוטית

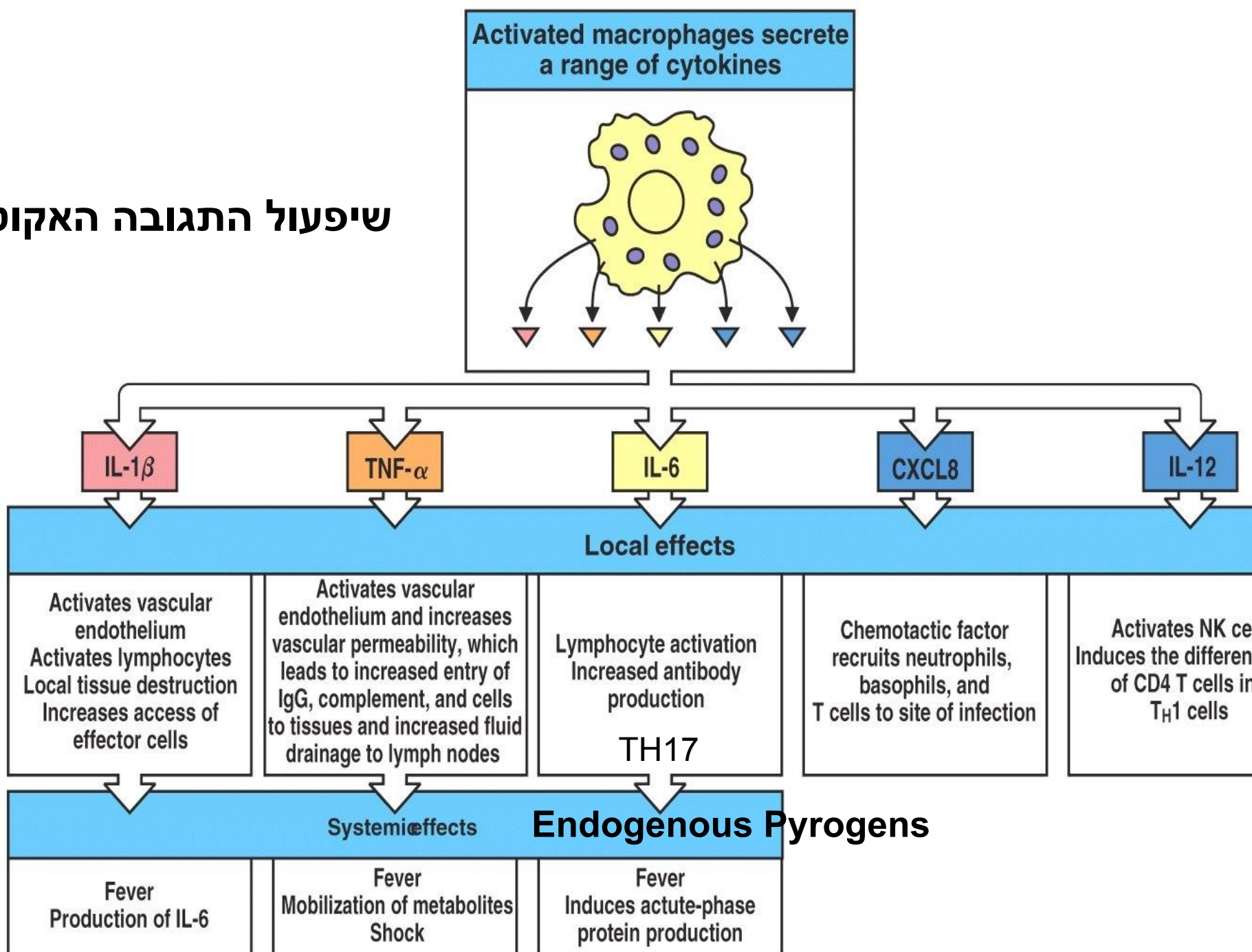


Figure 2-39 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Figure 3.21 Immunobiology 8/e



# הפעלת הפאזה האקוטית:

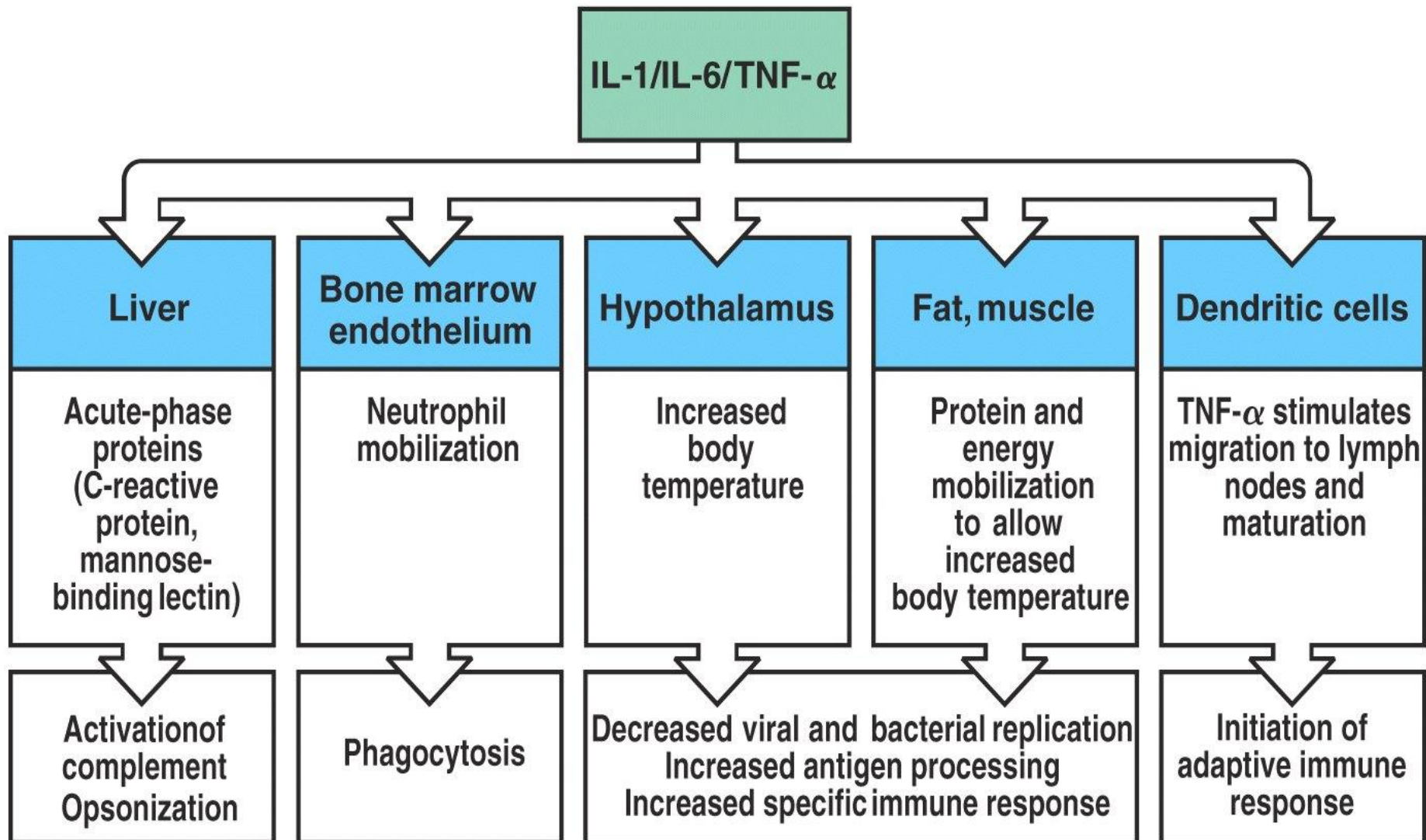
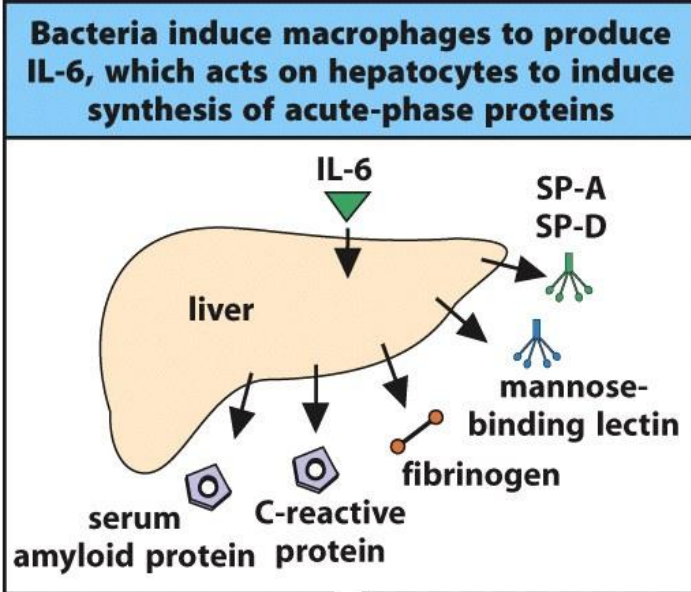


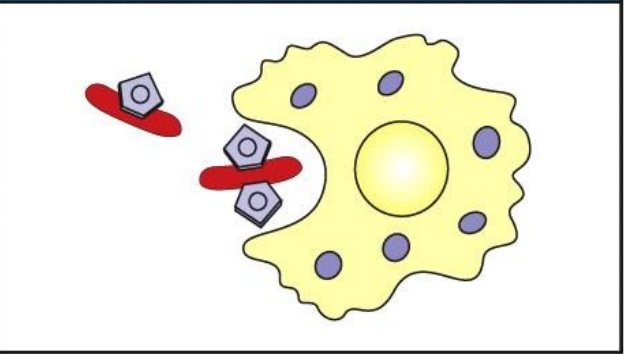
Figure 2-46 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)



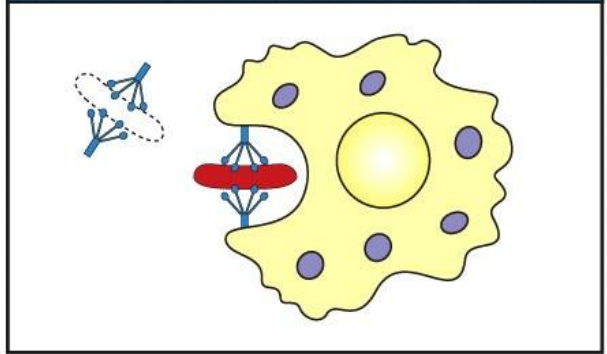
חלבונים השייכים לפאזה האקוטית.  
 חלקם מעוררים אופסוניזציה ומשלים  
 (כדוגמת ה C reactive proteins , או  
 ה MBL, וחלקם רק אופסוניזציה,  
 כדוגמת ה Surfactant proteins  
 (SP-A, SP-D)

C reactive proteins  
 מפעילים את C1q

**C-reactive protein binds phosphocholine on bacterial surfaces, acting as an opsonin, and also activating complement**



**Mannose-binding lectin binds mannose residues on bacterial surfaces, and also activating complement**



**C reactive Proteins**

**Serum amyloid protein**  
 (בעכברים בלבד)

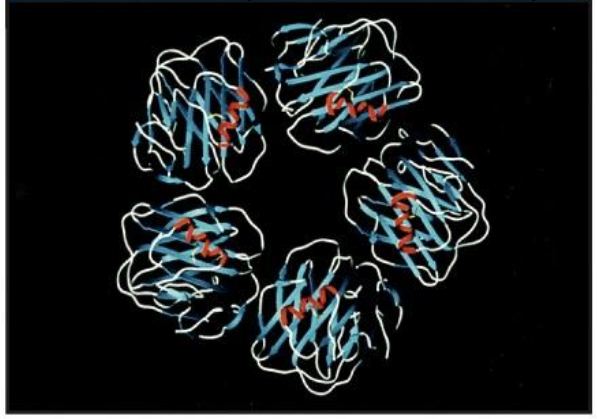


Figure 3.28 Janeway's Immunobiology, 8ed. (© Garland Science 2012)

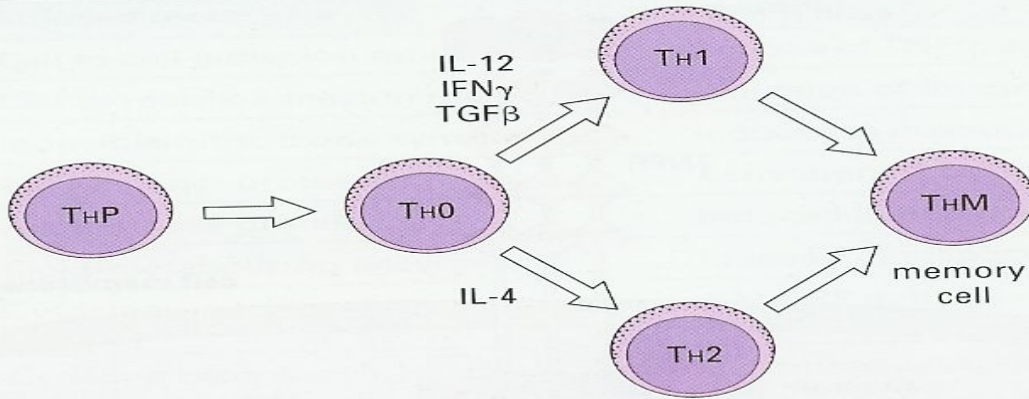
## שאלה מנחה:

מה מקור ההבדל בין שחרור  $\text{TNF-}\alpha$  סיסטמי, המוביל ל Sepsis shock, ובין שחרור  $\text{TNF-}\alpha$  סיסטמי, המוביל לתגובה אקוטית?



ומה ההבדל בין שתי התגובות?

## Differentiation of CD4<sup>+</sup> TH cells



ThP	Th0	Th1	Th2	ThM
IL-2	IL-2	IL-2		IL-2
	IFN $\gamma$	IFN $\gamma$		
	TNF $\beta$	TNF $\beta$		
	IL-3	IL-3		
	IL-4		IL-4	
	IL-5		IL-5	
	IL-6			
	IL-9		IL-9	
	IL-10		IL-10	
	IL-13		IL-13	
	GM-CSF	GM-CSF	GM-CSF	
	TNF $\alpha$	TNF $\alpha$	TNF $\alpha$	

**Fig. 7.12** The diagram illustrates the differentiation of murine Th cells into subsets with distinctive patterns of cytokine release. IL-12, IFN $\gamma$  and TGF $\beta$  favour differentiation of Th1 cells and IL-4 favours Th2 cells. The cytokine patterns influence the effector functions that are activated.

א. סוגי הציטוקינים המשוחררים מהתאים השונים

ב. כיוון התפתחות התגובה.

IL-6 מכוון יותר ליצירת TH17 שהוא מצידו מגייס ניוטרופילים.

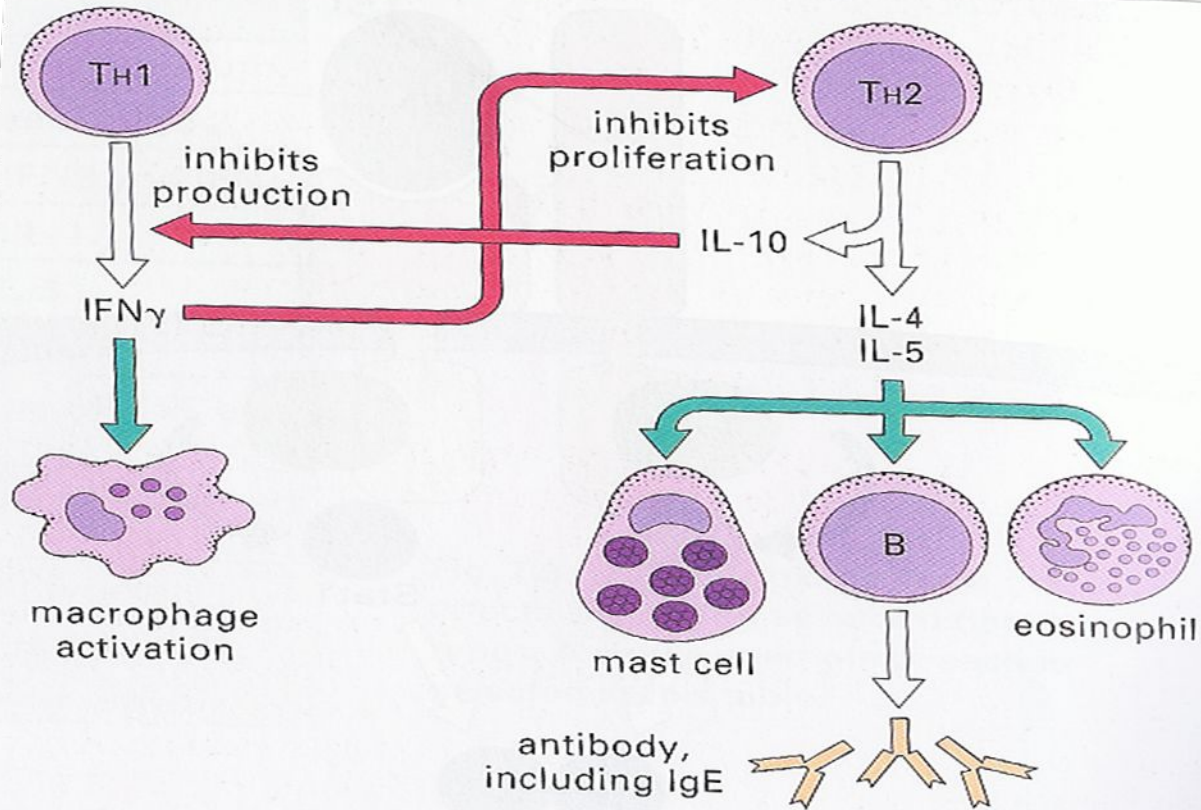
TGF- $\beta$  מכוון יותר ליצירת תאים T<sub>R</sub>-רגולטורים,

IL12, IFN- $\gamma$  – מכוון ליצירת TH1 והפעלת תאי NK

IL4 – מכוון יותר לכיוון יצירת TH2

למעשה הנושא מורכב מעט יותר כיוון שקומבינציות של ציטוקינים מכתיבות את כיוון הדיפרנציאציה.

## Selection of effector mechanisms by TH1 and TH2 cells



**Fig. 7.13** Not only does their cytokine output drive different effector pathways, but TH1 cells tend to switch off TH2 cells, and vice versa.

## תמונת דם במצבי הדבקה שונים:

- במחלות חיידקיות רואים עליה משמעותית בניוטרופילים ובמקרופאג'ים.
- במחלות ויראליות רואים עליה משמעותית יותר במונוציטים/מקרופאג'ים ופחות בניוטרופילים.

### שאלה:

כיצד הדבר קורה?  
איזה תאים ואילו ציטוקינים מופעלים בכל אחת מהתגובות?

חיידקים (LPS)



הפעלת  
TH0



שחרור של  
IL6



דיפרנציאציה  
לכיוון TH-17



עליה בניוטרופילים בדם,  
ובאזור הדלקת.

וירוסים (ds-RNA)  
חיידקים (LPS)



הפעלת  
TH0



שחרור של  
IFN- $\gamma$   
-IL12



דיפרנציאציה  
לכיוון TH-1



עליה במונוציטים בדם,  
ועליה במקרופאג'ים  
באזור הדלקת.

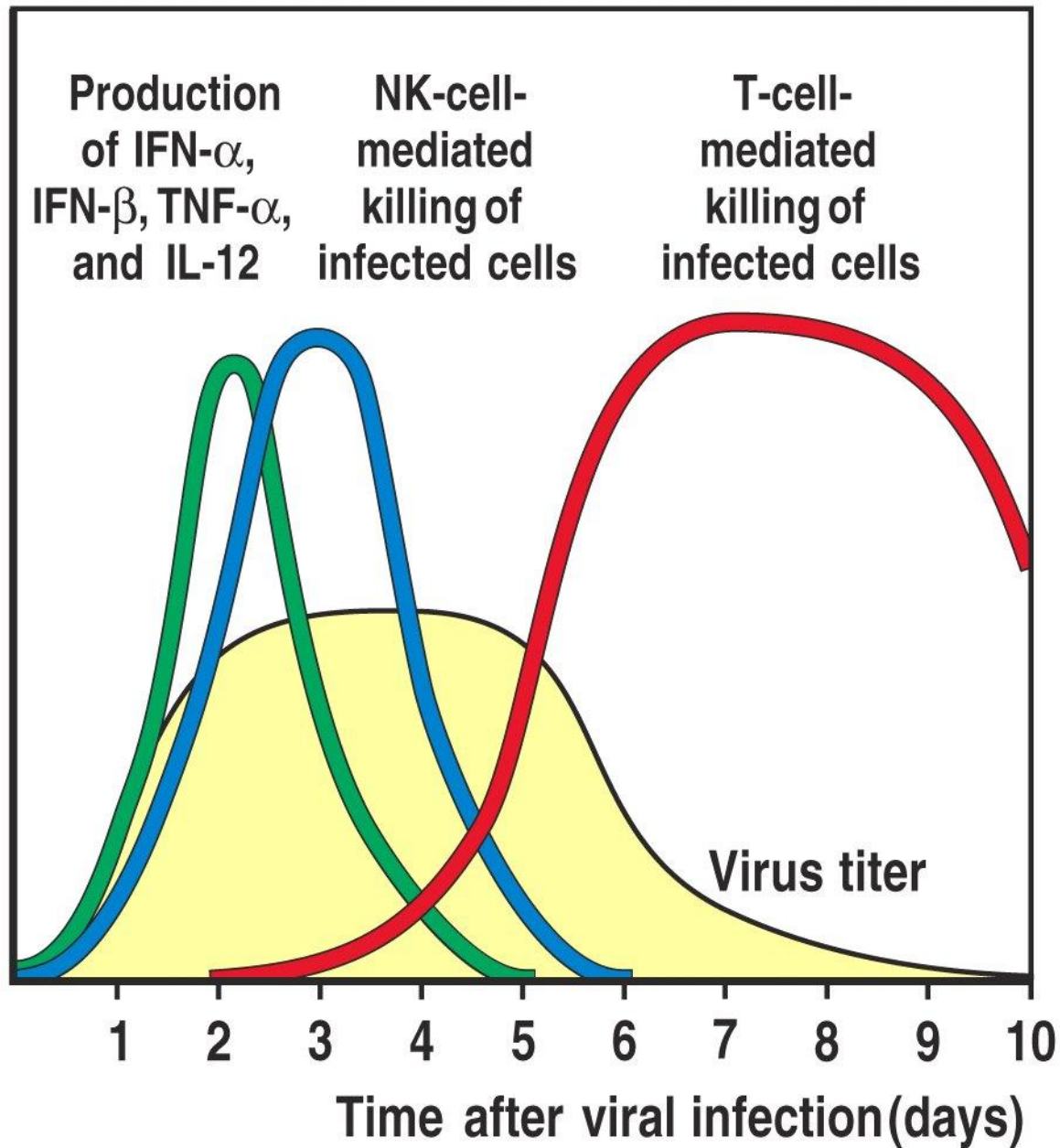
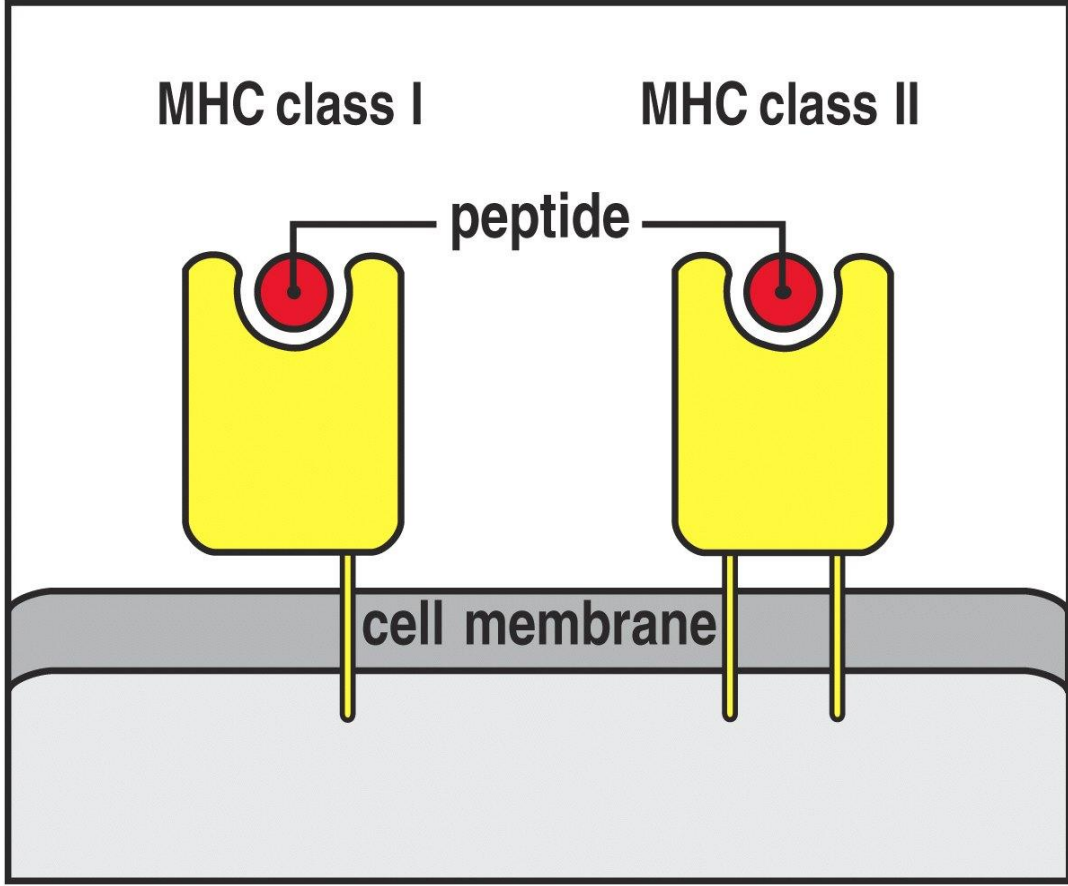


Figure 2-49 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)





**= MHC**  
**Major Histocompatibility complex**

חלבונים עצמיים המציגים אנטיגנים לתאי T.

MHC-I מציג אנטיגנים ויראליים לתאי T הרג (CTL).

Figure 1-27 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

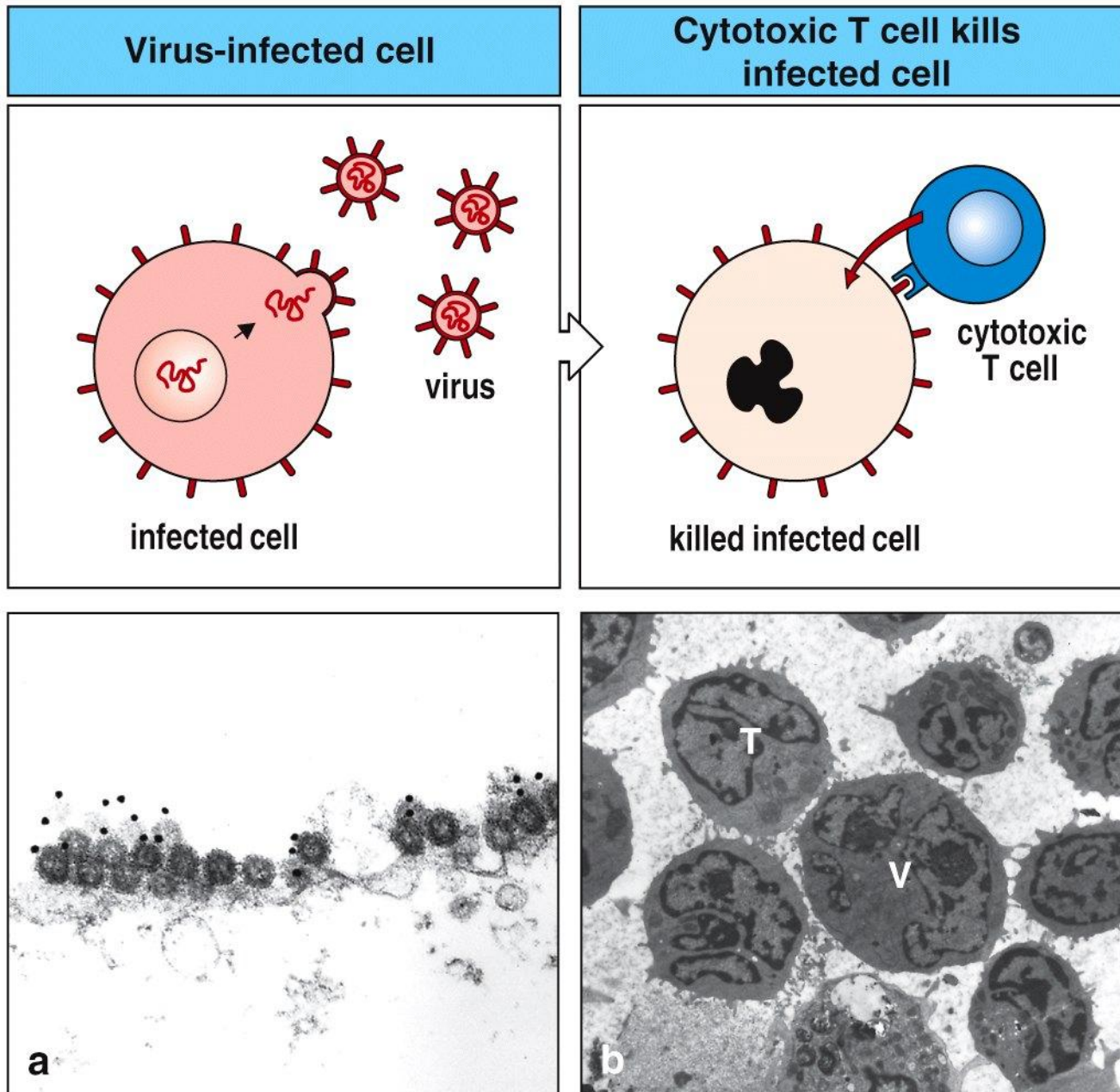


Figure 1-25 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

הרבה וירוסים שנכנסים לתאים גורמים לירידה בריכוז של חלבוני MHC-I על שטח פני התאים המודבקים. וכך מונעים הרג של תאים אלו על ידי תאי CTL.

תאי NK לעומת זאת פועלים באופן לא ספציפי, מזהים תאים בהם יש ירידה ברמה של ה-MHC-I והם הורגים תאים אלו.

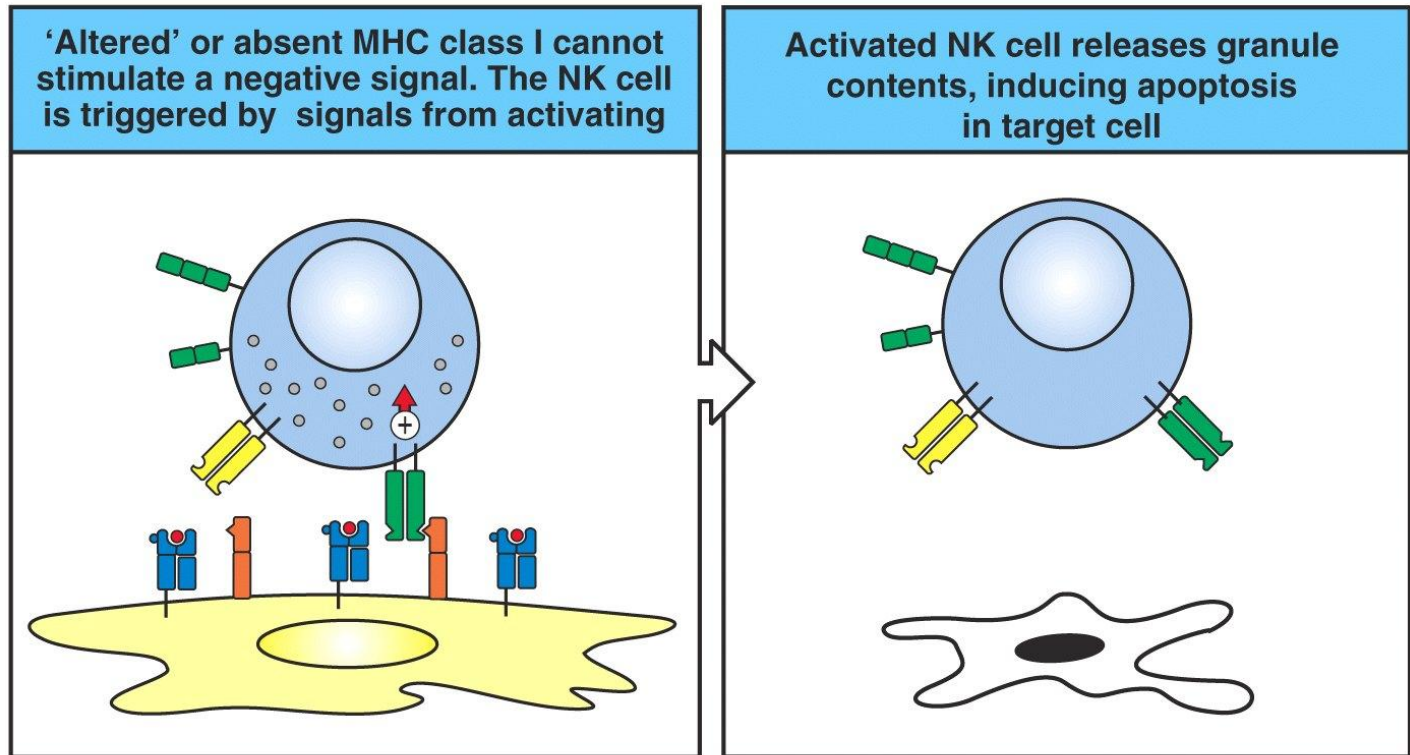


Figure 2-50 part 2 of 2 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

סיכום:

השוואה בין המערכת המולדת (innate) לבין המערכת האדפטיבית:

המערכת המולדת:

מטרה:

משמשת לתגובה הראשונה ופגיעה ראשונית בגורמים המדביקים, "כיבוי שרפה ראשוני" אך אינה יעילה ללא המערכת האדפטיבית.

בשלב שני, משמשת להפעלת המערכת האדפטיבית.

בשלב שלישי, מגויסת לעזור למערכת האדפטיבית בהשמדה סופית של הפולשים.

מאפיינים:

מצויה מרגע הלידה,

אינה ספציפית לאנטיגן

אינה מוגברת עקב חשיפה חוזרת לאותו אנטיגן

חסרת זיכרון

משתמשת במרכיבים תאיים והומוראלים כלומר חומרים מסיסים, המופרשים מהתאים.

**חסרת השפעה ואינה יעילה ללא המערכת האדפטיבית.**

**המערכת האדפטיבית: מעוררת תגובה ספציפית כנגד אנטיגן.**  
•מערכת נרכשת

• מתגברת ומשתכללת תוך החשיפה לפתוגנים

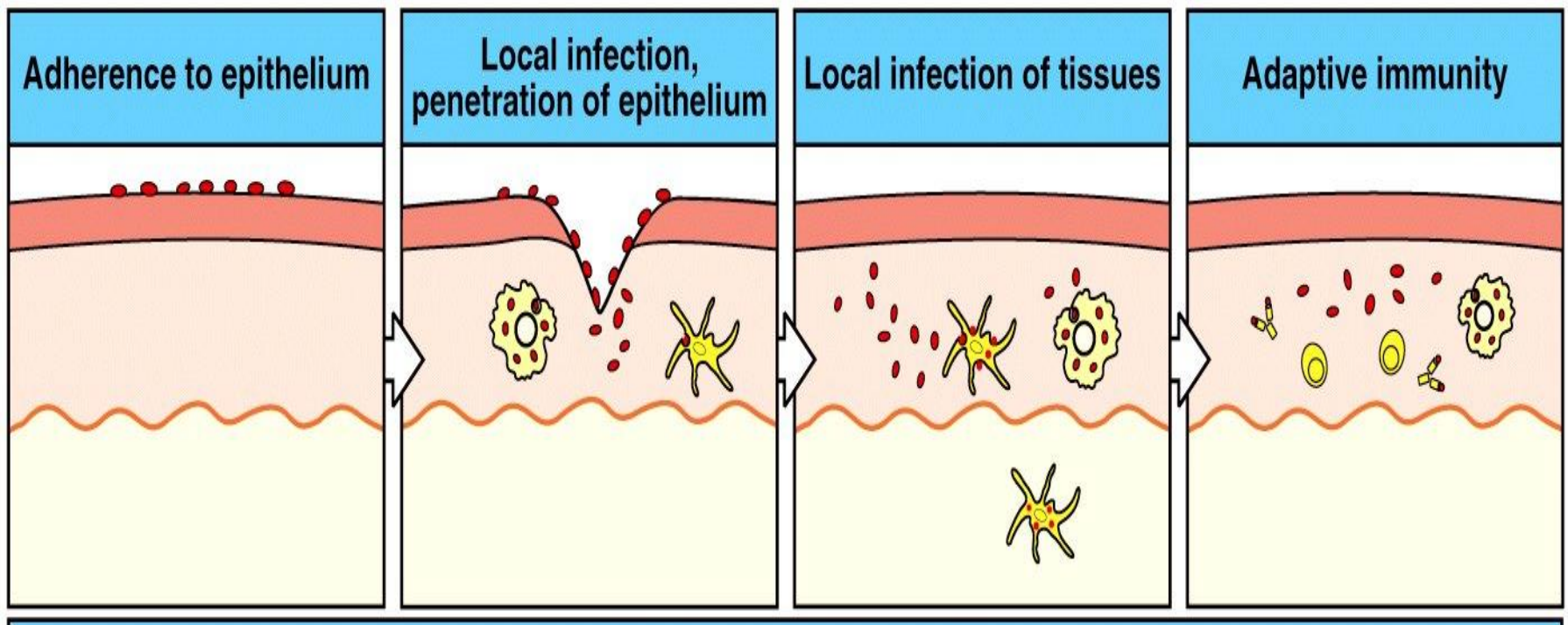
• ניתנת להגברה על ידי חשיפה שניה.

• ישנו זיכרון חיסוני

• משתמשת במרכיבים תאיים והומוראליים- חומרים מסיסים המופרשים מהתאים.

**חסרת השפעה ואינה יעילה ללא המערכת הטבעית, המולדת.**

**שתי התגובות תלויות זו בזו.**



## התעוררות התגובה החיסונית:

פתוגן מצליח לחדור דרך **המחסומים הטבעיים** המערכת הטבעית נכנסת לפעולה, יש מעורבות תאית והומורלית. בלענות, הפרשת ציטוקינים וכמוקינים, אינפלמציה, הפעלת המשלים, אופסוניזציה ופאגוציטוזה. תנועה לבלוטת לימפה מקומית, והצגת אנטיגן למערכת האדפטיבית.

**תגובה אדפטיבית:** תגובה תאית והומוראלית, נוגדנים, ציטוקינים, תאי T מסייעים וציטוטוקסים.

בלענות מוגברת דרך הנוגדנים ובעקבות הפעלה של מקרופאגים על ידי תאי ה-T המסייעים.

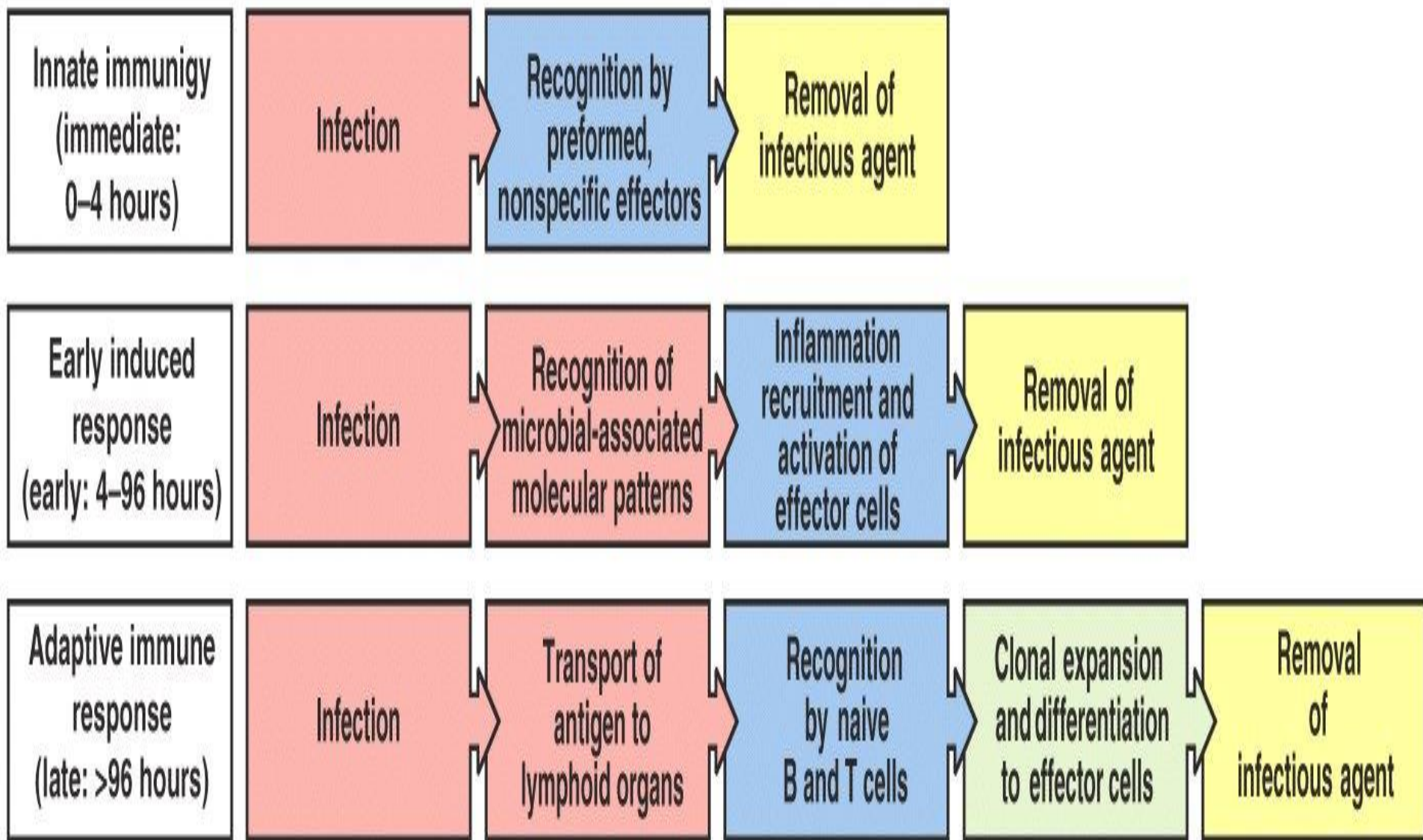


Figure 2-1 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

## הפעילות המשולבת של שתי המערכות:

פתוגן A חודר, גורם להפעלת המערכת המולדת.

ברוב המקרים ישנה השמדה של הפולשים תוך זמן קצר ולא מתפתחת מחלה.

במקרים אלו התגובה אינה מובילה להפעלת המערכת האדפטיבית ולפיכך לא מתפתח בעקבותיה זיכרון חיסוני.

במידה ולא, מתפתחת מחלה והמערכת האדפטיבית מופעלת. לאחר פעילות משולבת – מתחילה החלמה, ונשאר זיכרון חיסוני.

במידה וחודר שוב אותו פתוגן, מופעלת המערכת הספציפית מתוך הזיכרון החיסוני, מתפתחת מהר מאוד עם זמן המתנה קצר ביותר. – בדרך כלל כבר לא תתפתח כלל מחלה.